

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Patent Application of:
Motohiro Ohta et al.

Application No.: Not Yet Assigned

Confirmation No.:

Filed: Concurrently Herewith

Art Unit: N/A

For: INTRAORALLY RAPIDLY
DISINTEGRABLE TABLETS

Examiner: Not Yet Assigned

AFFIRMATION OF CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Dear Sir:


Applicant hereby claims priority under 35 U.S.C. 119 based on the following prior foreign application filed in the following foreign country on the date indicated:

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Date</u>
Japan	2002-60922	March 6, 2002

A certified copy of the aforesaid Patent Application was received by the International Bureau on May 5, 2003 during the pendency of International Application No. PCT/JP03/02660. A copy of Form PCT/IB/304 is enclosed.

Dated: September 1, 2004

Respectfully submitted,

By  FLYNN BARRESON
(53,970)
Chris T. Mizumoto

Registration No.: 42,899
(212) 527-7700
(212) 753-6237 (Fax)
Attorneys/Agents For Applicant

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

06.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 3月 6日

出願番号

Application Number:

特願2002-060922

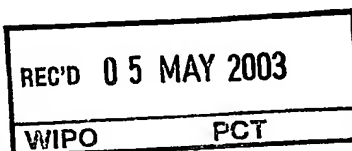
[ST.10/C]:

[JP2002-060922]

出願人

Applicant(s):

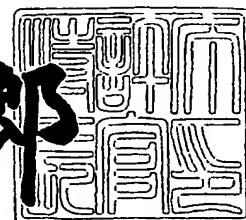
協和醗酵工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



【書類名】 特許願

【整理番号】 H13-179K5

【提出日】 平成14年 3月 6日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 9/20

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 富士工場内

 【氏名】 太田 元洋

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 富士工場内

 【氏名】 岩瀬 雄司

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 富士工場内

 【氏名】 齊藤 直浩

【発明者】

 【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 富士工場内

 【氏名】 森本 清

【特許出願人】

 【識別番号】 000001029

 【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

 【代表者】 平田 正

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 008187

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 口腔内速崩壊性錠剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、
D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項 2】 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸
アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる
群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 記載の錠剤。

【請求項 3】 崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセル
ロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースか
らなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 1 または 2 記載の錠剤。

【請求項 4】 D-マンニトール一次粒子の比表面積が、 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下であ
る請求項 1～3 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 5】 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 1 mg/ml 以上であ
る請求項 1～4 のいずれかの錠剤。

【請求項 6】 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである請
求項 1～4 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 7】 滑沢剤を含有する請求項 1～6 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 8】 滑沢剤が錠剤の表面にのみ含有されている請求項 7 記載の錠
剤。

【請求項 9】 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシ
ウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、
ショ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも 1 種であ
る請求項 7 または 8 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 10】 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤およ
び溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも 1 種を含有する請求項 1～9 の
いずれかに記載の錠剤。

【請求項 11】 粉粒体中の水溶性薬理活性成分と吸着剤の配合比が 1 : 1
0～10 : 1 である請求項 1～10 のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 2】 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50重量%である請求項 1～11のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 3】 D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99重量%である請求項 1～12のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 4】 崩壊剤の錠剤中配合率が、0.5～30重量%である請求項 1～13のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 5】 錠剤硬度が、20N以上である請求項 1～14のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 6】 口腔内の崩壊時間が、30秒以下である請求項 1～15のいずれかに記載の錠剤。

【請求項 1 7】 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトールおよび崩壊剤を添加して圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形することを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤の製造方法。

【請求項 1 8】 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項 1 7記載の製造方法。

【請求項 1 9】 崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項 1 7または18記載の製造方法。

【請求項 2 0】 D-マンニトールの一次粒子の比表面積が、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である請求項 1 7～19のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 1】 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 $1\text{ mg}/\text{ml}$ 以上である請求項 1 7～20のいずれかの記載の製造方法。

【請求項 2 2】 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである請求項 1 7～20のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 3】 圧縮成型材料に滑沢剤を含有する請求項 1 7～22のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 2 4】 圧縮成形が、杵表面及び臼表面に予め滑沢剤が塗布されて

いる圧縮成型機を用いて行われる請求項 17～23 のいずれかに記載の製造方法

【請求項 25】 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 17～24 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 26】 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤および溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも 1 種を含有する請求項 17～25 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 27】 粉粒体中の薬理活性成分と吸着剤の配合比が 1 : 10～10 : 1 である請求項 17～26 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 28】 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50 重量%である請求項 17～27 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 29】 D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99 重量%である請求項 17～28 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 30】 崩壊剤の錠剤中配合率が、0.5～30 重量%である請求項 17～29 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 31】 錠剤硬度が、20 N 以上である請求項 17～30 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 32】 口腔内の崩壊時間が、30 秒以下である請求項 17～31 のいずれかに記載の製造方法。

【請求項 33】 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形して得られる口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項 34】 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも 1 種である請求項 32 記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項 35】 崩壊剤が、クロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロース

からなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項33または34記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項36】 D-マンニトールの一次粒子の比表面積が、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である請求項33～35のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項37】 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 1 mg/ml 以上である請求項33～36のいずれかの記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項38】 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである請求項33～36のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項39】 圧縮成型材料に滑沢剤を含有する請求項33～38のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項40】 圧縮成形が、杵表面及び臼表面に予め滑沢剤が塗布されている圧縮成型機を用いて行われる請求項33～39のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項41】 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、シヨ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも1種である請求項33～40のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項42】 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤および溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも1種を含有する請求項33～41のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項43】 粉粒体中の薬理活性成分と吸着剤の配合比が1:10～10:1である請求項33～42のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項44】 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50重量%である請求項33～43のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項45】 D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99重量%である請求項33～44のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項46】 崩壊剤の錠剤中配合率が0.5～30重量%である請求項33～45のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項47】 錠剤硬度が、20N以上である請求項33～46のいずれ

かに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【請求項 4 8】 口腔内の崩壊時間が、30 秒以下である請求項 3 3 ～ 4 7 のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤に関する。

【0 0 0 2】

【従来技術】

経口投与される医薬の剤形としては、主として顆粒剤、散剤もしくは細粒剤、錠剤もしくはカプセル剤をはじめとする固形製剤、またはシロップ剤等の液剤が挙げられる。ここで、顆粒剤、散剤もしくは細粒剤は、服用する者にザラツキや歯の間に入り込んでしまう不快感を感じさせることも少なくない。錠剤やカプセル剤をはじめとする固形製剤は、顆粒剤、散剤もしくは細粒剤に比べ、利用者にとって非常に扱い易く、経口医薬品として汎用されているが、食道につかえる等の理由から嚥下力の弱い高齢者や小児にとって、服用しにくい剤形である。かかる固形製剤は、経口投与により消化管内で崩壊、溶解して薬理活性成分を吸収させることを目的としているので、一般的に口腔内での速い崩壊性や溶解性を示さない。一方、シロップ剤は、高齢者や小児にとっても服用しやすい剤形であるが、正確な計量が期待しにくいという問題点を有する。

【0 0 0 3】

かかる医薬製剤の現状に対して、人口の高齢化や生活環境の変化に伴い、錠剤の特徴である取扱いの便利さを保ちつつも、高齢者や小児等の嚥下力が弱い患者でも容易に服用することができ、また水なしで手軽に何時、何処でも随時服用することのできる口腔内崩壊型固形製剤の開発が要望されている。口腔内で速やかに崩壊する錠剤であれば嚥下力の弱い患者でも服用が容易であり、シロップ剤等の液剤とは異なり正確な薬物量を投与することが可能である。さらに、かかる患者以外の一般患者においても、水の用意ができない外出先などでも水なしで服用することから、口腔内崩壊型固形製剤は患者全般に対して服薬コンプライアンス

スが向上できる剤形である。

【0004】

ここで、単に崩壊の速い製剤であれば、薬物処方成分を低圧力で圧縮成型することにより容易に得られるが、このような製剤は製剤強度が低く、製剤の包装工程や流通過程さらには利用者の服用時における包装からの製剤の取り出し時などにおいて、その形状を保持できず破壊してしまうことが十分にありえる。従って、口腔内速崩壊性製剤においては、優れた口腔内速崩壊性と共に、取扱い上問題のない程度の製剤強度を兼ね備えている必要がある。

【0005】

しかし、一般に錠剤の溶解性と錠剤の硬度とは互いに二律背反の関係にある。すなわち、錠剤の溶解性を向上させ溶解速度の迅速化を図ることは、錠剤硬度を劣化させることにつながる。しかし、錠剤硬度は、上述のように製造過程での運搬や包装工程、さらには流通過程を経て利用者の服用時における包装からの錠剤の取出し時などにおいて重要な要素である。この錠剤硬度が不十分であれば、上記各過程において錠剤が形状を保持できず型崩れを起こしてしまうこととなる。

【0006】

口腔内で速やかに崩壊し溶解する製剤をつくる技術としては、従来医薬成分を水性溶媒に溶解または懸濁させた後、ブリスターパックの予め成形したポケットに充填し、この溶液を凍結乾燥するかあるいは真空乾燥し水分を除去して製造する方法が提案されている。これら固形製剤は迅速な溶解性を有するものの十分な機械的強度が得られない、または完成状態での吸湿性が高く通常の取扱いが困難であるなどの問題を残している。さらに、これら固形製剤の製造方法は、種々の組成物を加熱溶融して充填成形した後で冷却固化する方法、または湿潤状態にて充填成形または加圧成形した後乾燥する方法をとるため、製造に長時間を要するなどの問題がある。

【0007】

また、錠剤の製造方法として最もよく用いられている湿式成形による口腔内崩壊型製剤の製造についての研究も進められている。特開平9-48726号には、薬物を加湿により成形可能に湿潤しかつ成形後の乾燥により該形状を維持する

物質を含有する口腔内速崩壊性製剤が開示され、このような物質として、糖類、糖アルコール、水溶性高分子物質が例示されている。特開平5-271054号には、薬物、糖類、糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠し、乾燥させる方法が、特開平8-291051号には、薬物、水溶性結合剤、水溶性賦形剤を含む混合物を低圧力で打錠後、加湿し、乾燥させる方法が開示されている。

【0008】

しかしながら、上述の製造方法は、湿潤した混合物を打錠するため通常の打錠機を用いるのは困難であり、また打錠後、加湿および乾燥しなければならず製造時の工程数が多いなどの問題があり、さらに水に不安定な薬物に適用することができないという大きな問題点も有している。

特表平6-502194号（米国特許第5,464,632号）には、被覆された微結晶または被覆もしくは非被覆の微粒子の形状の有効物質と、賦形剤混合物とを含有し、口中で60秒より短い時間で崩壊することを特徴とする急速崩壊性多粒子状錠剤が開示されている。

【0009】

しかし、かかる錠剤に崩壊剤を含有させることは記載されているが、その具体的化合物についての記載はない。また、賦形剤としてD-マンニトールを含有させることは記載されていない。

また、特開平11-35450号には、口の中で40秒未満で分解し、被覆された微小結晶の形態の活性成分と賦形剤とを含む改良多粒子錠剤（improved multiparticulate tablet）が開示されている。該錠剤には、賦形剤として、例えばクロスポビドンなどの少なくとも一つの分解剤と、例えばマンニトールなどのポリオールが平均粒子径100～500 μ mの直接圧縮可能な成形物の形態または平均粒子径100 μ m未満の粉末の形態で、含有されている。

【0010】

一方、D-マンニトールは安全性、生理活性物質との配合性に優れ、また、吸湿性がなく、ほとんど水分を保持しないことから、特に、水分に感受性が高い生理活性物質を含有する錠剤またはカプセル剤等の製剤化のためには利用価値が高

い賦形剤である。反面、D-マンニトールは圧縮成形時の結合性が悪く、しかも金属壁面との摩擦が大きいことから、賦形剤としてD-マンニトールを含有させると圧縮成形時にダイ・フリクション (die friction) やキャッピング (capping) を引き起こし、また錠剤に十分な硬度を付与できず、さらに錠剤機 (打錠機) の臼壁面や杵側面の摩耗の原因ともなり、ときには錠剤機の運転が困難にさえなるという問題がある。そのため、賦形剤としてのD-マンニトールの使用は、咀嚼錠など極めて限られた剤形に限定されているのが現状である。

【0011】

ここで、D-マンニトールは、X線回析パターンにより α 型、 β 型および δ 型に分類される結晶多形を有する結晶性粉末である [Walter-Levy, L., Acad. Sci. Parist. 276 Series C, 1779, (1968)]。結晶性粉末の成形性の改善、すなわち圧縮成形時の結合性の向上において、一般に結晶を微粉砕することで結合点数が増大し、これにより成形性 (圧縮成形時の結合性) が向上することが知られている。しかし、D-マンニトールにおいては単に微粉砕することは圧縮成形時の金属壁面との摩擦を助長するばかりでなく、粉立ち、流動性低下といったハンドリング面に問題を抱えることになる。

【0012】

したがって、従来、D-マンニトールを圧縮成型物の賦形剤として使用する場合は単独で使用されることは少なく、成形性の良い他の賦形剤、例えば糖類と配合し、かつ結合剤、フィラー等他の添加剤とともに配合されて用いられる。

D-マンニトールの成形性を改良する方法として、特開昭61-85330号には、D-マンニトールを噴霧乾燥することを特徴とする直打用賦形剤の製造方法が、特開平10-36291号には、圧縮成型性に優れた賦形剤として約 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以上の比表面積を有するD-マンニトールを含有する固形組成物が開示されている。しかし、これらの製造方法において、D-マンニトールの調製方法は煩雑であり、製造コストが高い。また、錠剤を製造する際、粉粒体の流動性が十分でないことや有効成分との混合性が十分ではないことから、錠剤重量および含量の均一性の低下が懸念される。

【0013】

WO 9 7 / 4 7 2 8 7 には、平均粒子径が $30\mu\text{m}$ 以下の D-マンニトールを含む糖アルコールを含有する錠剤が開示されている。

しかし、特に薬理活性成分として水溶性薬物を使用した場合に、さらに製剤の口腔内崩壊時間を短縮することが求められていた。

【0014】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、口腔内で水なしでも速やかに崩壊し、また製造および流通過程や病院および患者が取り扱う過程で型崩れなどの問題を発生しない実用的な錠剤硬度を保有した口腔内速崩壊性錠剤およびその製造方法を提供することにある。

【0015】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、薬理活性成分を主薬として含有する口腔内速崩壊性錠剤において、上記目的を達成すべく、試行錯誤の検討の結果、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有させることにより、優れた崩壊性と実用的な錠剤硬度を有した口腔内速崩壊錠を得ることができることを見出した。

【0016】

また、本発明者らは、かかる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法についても検討を重ねた結果、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトールおよび崩壊剤を添加して圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形するだけで、実用上問題のない錠剤硬度でかつ口腔内で速やかに崩壊する口腔内速崩壊性錠剤を得ることができることを見出した。

【0017】

特に、滑沢剤を含まない圧縮成型材料を、杵表面および臼壁に予め滑沢剤を塗布した圧縮成形機を用いて圧縮成形する方法（外部滑沢打錠法とよぶ）によれば、さらに口腔内崩壊時間を短縮することができることを見出した。

すなわち、本発明は、下記（1）～（48）に関する。

- （1） 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マ

ンニトールおよび崩壊剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤。

【0018】

(2) 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(1)記載の錠剤。

(3) 崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(1)または(2)記載の錠剤。

【0019】

(4) D-マンニトール一次粒子の比表面積が、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である前記(1)～(3)のいずれかに記載の錠剤。

(5) 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 1 mg/ml 以上である前記(1)～(4)のいずれかの錠剤。

(6) 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである前記(1)～(4)のいずれかに記載の錠剤。

【0020】

(7) 滑沢剤を含有する前記(1)～(6)のいずれかに記載の錠剤。

(8) 滑沢剤が、錠剤の表面にのみ含有されている前記(7)記載の錠剤。

(9) 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ショ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(7)または(8)のいずれかに記載の錠剤。

【0021】

(10) 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤および溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも1種を含有する前記(1)～(9)のいずれかに記載の錠剤。

(11) 粉粒体中の水溶性薬理活性成分と吸着剤の配合比が $1:10\sim10:1$ である前記(1)～(10)のいずれかに記載の錠剤。

【0022】

(12) 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50重量%である前記(1)～(11)のいずれかに記載の錠剤。

(13) D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99重量%である前記(1)～(12)のいずれかに記載の錠剤。

(14) 崩壊剤の錠剤中配合率が、0.5～30重量%である前記(1)～(13)のいずれかに記載の錠剤。

【0023】

(15) 錠剤硬度が、20N以上である前記(1)～(14)のいずれかに記載の錠剤。

(16) 口腔内の崩壊時間が、30秒以下である前記(1)～(15)のいずれかに記載の錠剤。

【0024】

(17) 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトールおよび崩壊剤を添加して圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形することを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤の製造方法。

【0025】

(18) 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(17)記載の製造方法。

(19) 崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(17)または(18)記載の製造方法。

【0026】

(20) D-マンニトールの一次粒子の比表面積が、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である前記(17)～(19)のいずれかに記載の製造方法。

(21) 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 1 mg/ml 以上である前記(17)～(20)のいずれかの記載の製造方法。

(22) 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである前記(

17)～(20)のいずれかに記載の製造方法。

【0027】

(23) 圧縮成型材料に滑沢剤を含有する前記(17)～(22)のいずれかに記載の製造方法。

(24) 圧縮成形が、杵表面及び臼表面に予め滑沢剤が塗布されている圧縮成型機を用いて行われる前記(17)～(23)のいずれかに記載の製造方法。

【0028】

(25) 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、シヨ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(17)～(24)のいずれかに記載の製造方法。

(26) 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤および溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも1種を含有する前記(17)～(25)のいずれかに記載の製造方法。

【0029】

(27) 粉粒体中の薬理活性成分と吸着剤の配合比が1:10～10:1である前記(17)～(26)のいずれかに記載の製造方法。

(28) 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50重量%である前記(17)～(27)のいずれかに記載の製造方法。

(29) D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99重量%である前記(17)～(28)のいずれかに記載の製造方法。

【0030】

(30) 崩壊剤の錠剤中配合率が、0.5～3.0重量%である前記(17)～(29)のいずれかに記載の製造方法。

(31) 錠剤硬度が、20N以上である前記(17)～(30)のいずれかに記載の製造方法。

(32) 口腔内の崩壊時間が、30秒以下である前記(17)～(31)のいずれかに記載の製造方法。

【0031】

(33) 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形して得られる口腔内速崩壊性錠剤。

(34) 吸着剤が、ケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウムからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(32)記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0032】

(35) 崩壊剤が、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウムおよびカルボキシメチルセルロースからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(33)または(34)記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(36) D-マンニトールの一次粒子の比表面積が、 $1\text{ m}^2/\text{g}$ 以下である前記(33)～(35)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0033】

(37) 水溶性薬理活性成分の水への溶解度が、 1 mg/ml 以上である前記(33)～(36)のいずれかの記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(38) 水溶性薬理活性成分が、プラバスタチンナトリウムである前記(33)～(36)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(39) 圧縮成型材料に滑沢剤を含有する前記(33)～(38)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0034】

(40) 圧縮成形が、杵表面及び臼表面に予め滑沢剤が塗布されている圧縮成型機を用いて行われる前記(33)～(39)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(41) 滑沢剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリルアルコール、フマル酸ステアリルナトリウム、シヨ糖脂肪酸エステルおよびタルクからなる群から選ばれる少なくとも1種である前記(33)～(40)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0035】

(42) 矯味剤、甘味剤、香料、着色剤、安定化剤、流動化剤および溶解補助剤からなる群から選ばれる少なくとも1種を含有する前記(33)～(41)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(43) 粉粒体中の薬理活性成分と吸着剤の配合比が1:10～10:1である前記(33)～(42)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0036】

(44) 粉粒体の錠剤中配合率が、1～50重量%である前記(33)～(43)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(45) D-マンニトールの錠剤中配合率が、20～99重量%である前記(33)～(44)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(46) 崩壊剤の錠剤中配合率が、0.5～30重量%である前記(33)～(45)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0037】

(47) 錠剤硬度が、20N以上である前記(33)～(46)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

(48) 口腔内の崩壊時間が、30秒以下である前記(33)～(47)のいずれかに記載の口腔内速崩壊性錠剤。

【0038】

【発明の実施の形態】

本発明において水溶性薬理活性成分としては、水溶性の薬理活性成分で有れば特に制限はないが、例えば水への溶解度が1mg/ml以上が好ましく、10mg/ml以上がより好ましく、100mg/ml以上が特に好ましい。

ここで、薬理活性成分の溶解度は、日本薬局方13通則の項23に記載の方法で、具体的には粉末を水に入れ、20±5℃で5分毎に強く30秒間振り混ぜる時に30分以内に溶ける度合いを測定することにより測定することができる。

【0039】

薬理活性成分としては、例えば、解熱鎮痛消炎薬、向精神薬、抗不安薬、抗うつ薬、中枢神経作用薬、胃腸薬、抗潰瘍剤、制酸剤、睡眠鎮静剤、脳代謝改善薬

、鎮咳去痰薬、抗アレルギー薬、気管支拡張薬、強心薬、抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、利尿薬、血圧降下薬、血管収縮薬、利胆薬、抗高脂血症薬、冠血管拡張薬、抹消血管拡張薬、抗生物質、アルツハイマー治療薬および痛風治療薬などから選ばれた1種または2種以上の成分があげられる。

【0040】

水への溶解度が100mg/ml以上の薬理活性成分としては、例えば、プラバスタチンナトリウム、セリバスタチンナトリウムのような高脂血漿抑制剤；ロキソプロフェンナトリウムのような解熱鎮痛消炎薬；塩酸フルラゼパムのような睡眠鎮静薬；バルプロ酸ナトリウムのような抗てんかん薬；塩酸アマタジンのような抗パーキンソン薬；塩酸イミプランのような精神神経用薬；塩酸エチレフリンのような強心薬；塩酸オクスプレノールもしくは塩酸メキシレチンのような不整脈用薬；塩酸ジルチアゼムのような血管拡張薬；クエン酸ペントキシシンベリンのような鎮咳薬；L-塩酸メチルシステインのような去痰薬；塩酸ピレンゼピンのような消化性潰瘍薬等があげられる。

【0041】

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤中の該水溶性薬理活性成分は、水溶性で有れば薬理学的に許容される塩の形態であってもよい。薬理学的に許容される塩とは、例えば、無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸等）、有機酸（例えば、炭酸、重炭酸、コハク酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸等）、無機塩基（例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、カルシウムもしくはマグネシウム等のアルカリ土類金属等）および有機塩基化合物（例えば、トリエチルアミン等の有機アミン類、アルギニン等の塩基性アミノ酸類）との塩があげられる。

【0042】

本発明に係わる口腔内速崩壊性錠剤中の吸着剤としては、例えばケイ酸カルシウム、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、二酸化ケイ素およびメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等ケイ酸を含有する無機物があげられる。

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤中のD-マンニトールとしては、例えば一般に市販されているものが用いられる、噴霧乾燥法等により処理したマンニトール

を用いてもよい。これらマンニトールは、粉碎機や篩分機等によって一次粒子の平均粒子径となるように調製することが好ましい。一次粒子の平均粒子径としては、 $10 \sim 1000 \mu\text{m}$ が好ましく、 $10 \sim 300 \mu\text{m}$ がより好ましく、 $30 \sim 100 \mu\text{m}$ が特に好ましい。マンニトールの一次粒子の比表面積としては、 $1 \text{ m}^2/\text{g}$ 以下のものが好ましい。

【0043】

ここで、該平均粒子径は、50%粒子径を意味し、累積百分率グラフから50%の時の粒子径を表す。その測定方法としては、例えばレーザー回折式粒度分布測定法があげられ、具体例としてレーザー回折/散乱式粒度分布測定装置LA-910型（堀場製作所製）を用いる方法があげられる。該比表面積は、BET（Brunauer-Emmett and Teller's）方式を用いて測定することができ、具体的には、例えば堀場製作所のSA-9603型測定器を用いて測定することができる。

【0044】

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤に含まれる崩壊剤としては、例えばクロスボビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルセルロース等があげられる。その中でクロスボビドンが好ましい。クロスボビドンは、1-ビニル-2-ピロリドンの架橋重合物であればいずれでもよく、通常分子量1,000,000以上のクロスボビドンが用いられる。該クロスボビドンは公知の方法で製造することができ、また例えばコリドンCL（BASFジャパン社製）、ポリプラスドンXL（ISPジャパン社製）等の市販品を用いてもよい。

【0045】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤において、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体中の薬理活性成分と吸着剤の配合比（水溶性薬理活性成分の重量：吸着剤の重量）は特に制限がないが、例えば1：10～10：1であるものが好ましい。

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤において、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体の錠剤中配合率（錠剤全重量に対する水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体の配合重量割合）は特に制限がないが

、例えば1～50重量%であるものが好ましい。

【0046】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤において、D-マンニトールの配合率（錠剤全重量に対するD-マンニトールの配合重量割合）は特に制限はないが、例えば20～99重量%であるものが好ましい。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤において、崩壊剤の配合率（錠剤全重量に対する崩壊剤の配合重量割合）は特に制限がないが、0.5～30重量%が好ましく、0.5～20重量%がより好ましく、1～10重量%が特に好ましい。

【0047】

本発明の口腔内速崩壊錠における水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤の配合割合（配合比）については、その水溶性薬理活性成分の溶解度、粒度または水への濡れ性等の物性により適宜選択することができる。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤には、滑沢剤を含有させることが好ましい。滑沢剤は特に限定しないが、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリルアルコール、ステアリン酸、フマル酸ステアリルナトリウム、タルクまたはショ糖脂肪酸エステルなどを用いるのが好ましい。

【0048】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤に対する滑沢剤の添加重量割合は、0.001～2重量%が好ましく、0.01～1重量%がより好ましく、0.05～0.5重量%が特に好ましい。

該滑沢剤は本発明の口腔内速崩壊性錠剤の内部に含有されていてもよいが、後述する外部滑沢打錠法により、該錠剤の表面にのみ滑沢剤が含有されている方が好ましい。

【0049】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、所望により香料、着色剤、矯味剤、甘味剤、流動化剤、安定化剤、抗酸化剤および溶解補助剤からなる群より選択された1種もしくは2種以上の添加剤成分を含有してもよい。添加剤の錠剤全重量に対する添加重量割合としては、5重量%以下が好ましく、1重量%以下がより好ましく

、0.5重量%以下が特に好ましい。

【0050】

香料としては、例えばL-メントール、レモン、オレンジ、ストロベリー、ミント等が挙げられる。

着色剤としては、例えば黄色三二酸化鉄、赤色三二酸化鉄、食用黄色5号、食用青色2号等の食用色素、食用レーキ色素等が挙げられる。

矯味剤、甘味剤としては、例えば、アスパルテーム、サッカリンナトリウム、ステビア、グリチルリチン二カリウムなどが挙げられる。

【0051】

流動化剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、合成ケイ酸アルミニウムなどが挙げられる。

安定化剤としては、例えば、安息香酸、安息香酸ナトリウム、クエン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、アスコルビン酸、トコフェロール等が挙げられる。

【0052】

溶解補助剤としては、例えば、ポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、マクロゴール400等の界面活性剤等があげられる。

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、添加する添加剤に特に制限が無いが、水に触れたときに高い粘性を示す、D-マンニトール以外の糖類および結合剤を含有させない錠剤が特に好ましい。このように、下記の他の糖類および結合剤を含有させないことにより、得られる口腔内速崩壊錠の口腔内における崩壊性が向上する傾向がある。

【0053】

ここで、D-マンニトール以外の糖類としては、例えば、白糖、ブドウ糖、麦芽糖もしくは果糖等の糖類、またはソルビトールもしくはマルチトール等の糖アルコールなどが挙げられる。また、D-マンニトール以外の結合剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、プルラン、ポリビニルアルコール（PVA）またはゼラチン等があげられ

る。

【0054】

本発明の口腔内速崩壊錠は、実用的な硬度を有し、しかも口腔内で水なしでも速やかに崩壊することができる。

ここで、「実用的な錠剤硬度」とは錠剤成分および錠剤形状により異なるが、20N以上、好ましくは30N以上の硬度である。なお、錠剤硬度は、公知の錠剤硬度計、例えば富山化学株式会社製 TH-303型を用いて容易に測定することができる。

【0055】

また、「速やかな崩壊」とは口腔内で水を服用しなくても唾液により実用上問題のない時間で崩壊することを意味する。この実用上問題のない崩壊時間とは個人差があるが30秒以内が好ましい。ここで、崩壊時間は健康な成人男子および女子の口腔内の唾液で口腔内崩壊性錠剤が完全に崩壊するまでの時間を測定することにより得られる。

【0056】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、水なしで服用することを限定したものではなく、水を用いれば唾液の少ない患者でも容易に服用することができることから従来の錠剤より明らかに服用しやすい錠剤である。すなわち、本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤の服用方法としては、例えば（a）口に含みそのまま飲み込まず少量の水、または水なしで口腔内の唾液で溶解または崩壊させて服用する方法、（b）水とともにそのまま飲み込んで服用する方法、または（c）錠剤を水で溶解もしくは崩壊させた後、服用する方法などが挙げられる。

【0057】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、上述のように水なしで服用することができることから、（a）水なしで服用する必要がある場合、（b）錠剤を飲み込むことが困難な患者が服用する場合、または（c）通常の錠剤なら喉に詰まらせてしまう恐れのある高齢者や子供が服用する場合などに、特に好ましく用いられる。（a）の場合の例としては、解熱剤、鎮痛剤、消炎剤、抗不安剤、鎮咳去痰剤、鎮暈剤または乗物酔いの予防・治療薬等が好ましく挙げられる。（b）の場合の例

としては、高血圧、高脂血症、糖尿病、気管支喘息、脳血管障害等の疾病に対する予防・治療薬等があげられる。

【0058】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤は、直接打錠法または間接打錠法など製剤分野における慣用の方法により製造される。例えば、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトール、崩壊剤および所望により滑沢剤や他の添加剤を混合し、圧縮成形する方法が挙げられる。

該「混合」は、例えばバーチカルグラニュレーターVG10（パウレック社製）、万能練合機、流動層造粒機、V型混合機、タンブラー混合機などの装置を用いて行われる。「成形」は、単発錠剤機、ロータリー式打錠機など公知の打錠機を用いて行われる。

【0059】

本発明の口腔内速崩壊性錠剤に用いる水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体を製造する方法は、特に制限はないが、1) 水溶性薬理活性成分、吸着剤を混合し、水性媒体を加え造粒、乾燥する方法、2) 水性媒体に溶解もしくは分散した薬理活性成分を吸着剤に加えて造粒し、その後乾燥を行う方法等の湿式造粒方法があげられる。なお、水溶性活性成分と吸着剤に他の添加剤を添加することもできる。他の添加剤としては、本発明の口腔内速崩壊性錠剤中に添加されるD-マンニトールもしくは崩壊剤の一部、または前述の滑沢剤、矯味剤、甘味剤、香料、流動化剤、安定化剤、抗酸化剤、溶解補助剤等があげられる。

【0060】

水性媒体としては、精製水、メタノール、エタノール、アセトンまたはこれらの混合液等があげられ、その混合比は適宜選択できる。なかでも、精製水が好ましい。上記粉粒体に対する水性溶媒の添加量は、5～30重量%が好ましい。

上述した薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する口腔内速崩壊錠の調製方法については特に限定しないが、例えば全成分もしくは一部の成分について流動層造粒、転動流動層造粒、攪拌造粒（好ましくは、岡田精工製NSK-250型高速攪拌造粒機またはパウレック社製VG-25型高速攪拌造粒機を使用）、押出造粒（好ましくは、不二パ

ウダル製 D G L - 1 型を使用) 等の湿式造粒により圧縮成型材料を調製する方法があげられる。

【 0 0 6 1 】

より具体的には、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトール、崩壊剤等を加え混合し、再度、水性媒体を用いて造粒し、乾燥する。得られた粉粒体に他の添加剤を加え圧縮成形する方法が挙げられる。

また、マンニトール、崩壊剤等を含有する粉粒体と、前述した水溶性薬理活性成分と吸着剤とを含有する粉粒体とを混合し直接圧縮成形する方法もあげられる。

【 0 0 6 2 】

また乾式造粒により調製することもできる。これら造粒物の粒度や比表面積は打錠に差し支えない流動性があれば特に限定されず任意に設定することができる。

本発明の口腔内速崩壊錠に滑沢剤を含有させる場合は、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤からなる粉粒体にさらに滑沢剤を加えて混合すればよい。また、滑沢剤以外の前述のその他の添加剤(例えば香料、安定剤など)を該粉粒体に加えて混合してもよい。

【 0 0 6 3 】

造粒物を乾燥する方法は特に限定されないが、公知の乾燥機、例えば通風箱型乾燥機(好ましくは、日本乾燥機 T E - 9 8 型)を用い、40~80℃で約30~90分間かけて乾燥するという方法、または流動層乾燥機(好ましくは、フロイント産業製 F L O - 5 型)を用い、70~90℃の温度下で、5~30分かけて乾燥するという方法が好ましい。

【 0 0 6 4 】

また、流動層造粒乾燥機(好ましくは、フロイント産業社製 F L O - 2 型)を用いて、造粒とその乾燥を一度に行うこともできる。

次に、該顆粒に所望により例えば香料、安定剤など滑沢剤以外の前述の添加剤を添加し圧縮成型材料を調製する。その後、該圧縮成型材料を圧縮成形することにより、本発明の口腔内速崩壊錠が得られる。圧縮成形は、公知の打錠機、好ま

しくは単発錠剤機、ロータリー式打錠機または油圧プレス機等を用いて行うことができる。圧縮成形時の圧力は、3～30kN、好ましくは5～20kNである。

【0065】

本発明の口腔内速崩壊錠の製造方法の他の好ましい態様としては、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトール、崩壊剤、所望により滑沢剤や前述の他の添加剤を公知の混合機、例えばV型混合機またはタンプラー混合機等用いて混合して得られる混合物を直接打錠することによって製造する方法があげられる。

【0066】

本発明の口腔内速崩壊錠の製造においては、上述のように滑沢剤を他の成分と一緒に錠剤内部に含有させてもよいが、滑沢剤を他の成分を混合することなく、圧縮成形機の杵表面および臼壁面に予め塗布し、圧縮成型材料を圧縮成形する方法（外部滑沢打錠法）で製造することが好ましい。こうすることにより、錠剤の硬度を上げることまたは崩壊時間を短くすることができるという利点がある。なお、滑沢剤を杵臼に塗布する方法は特に制限がない。

【0067】

本発明の口腔内速崩壊錠の重量および形状には、特に制限が無い。例えば、製剤の形態としては、円形状もしくは普通R面、糖衣R面、スミカク平面、スミマル平面、二段R面等の面形を有する各種異形状であってよい。また、該錠剤は、割線を入れた分割錠として用いてもよい。また、2層以上の多層錠剤であってもよい。

【0068】

特に、本発明の口腔内速崩壊錠は小型の錠剤が好ましく、また錠剤の重量および／または形状により硬度および口腔内崩壊時間を制御することもできる。本発明の錠剤としては、例えば、80～250mgの重量で6～9mmの錠剤径のものが好適である。

本発明の口腔内速崩壊錠は、ヒトはもちろん、哺乳動物（例、マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ウマ、サル、ヒト等）に対しても、経口的に安全

に投与することができる。本発明の口腔内速崩壊錠の投与量は、例えば水溶性薬理成分、投与対象、疾患の種類等により異なるが、その薬理成分としての投与量が有効量となる範囲から適宜選択すればよい。また、本発明の口腔内速崩壊錠は、1日1回または複数回、好ましくは2～4回程度に分けて投与することができる。

【 0 0 6 9 】

【実施例】

以下に、実施例および試験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、これらは本発明を限定するものではない。

比較例 1

PVS 2 0 0 g、マンニトール 1 9 9 2 g、クロスポビドン 1 4 8 g を高速攪拌造粒機（パウレック社製、VG-25型）に仕込み 5 分間混合後、精製水を加え造粒した。その後、吸気温度 8 0 °C の条件で流動層乾燥を行い、得られた乾燥物を 2 0 号金網で整粒を行った。その整粒物 1 1 7 0 g にアスパルテーム 1 8 g、ステアリン酸マグネシウム 1 2 g、ミント香料 1 g 加え混合し打錠用顆粒とした。7 mm φ 平型の杵を装着したロータリー型打錠機（HATA-AP15型、畑鉄工所製）を用いて、錠剤重量 1 2 0 mg、打錠圧 7 0 0 kg の条件で打錠用顆粒を圧縮成形し錠剤を得た。

【 0 0 7 0 】

実施例 1

PVS 5 0 0 g とケイ酸カルシウム（「フローライトRE」エーザイ社製） 2 4 0 g を高速攪拌造粒機に仕込み 5 分間混合後、精製水を加え造粒する。その後、吸気温度 8 0 °C の条件で流動層乾燥し、2 0 号金網で整粒する。別に、マンニトール 2 0 0 0 g を高速攪拌造粒機に仕込み精製水を加え造粒した。その後、流動層乾燥し、2 0 号金網で整粒した。

【 0 0 7 1 】

PVS/ケイ酸カルシウム含有顆粒 1 4 8 g、マンニトール顆粒 9 4 8 g、クロスポビドン 7 4 g、アスパルテーム 1 8 g、ステアリン酸マグネシウム 1 2 g、ミント香料 1 g を混合し打錠用顆粒とした。7 mm φ 平型の杵を装着したロータ

リー型打錠機（HATA-AP15型、畑鉄工所製）を用いて、錠剤重量 1 2 0 m g、打錠圧 7 0 0 k g の条件で打錠用顆粒を圧縮成形し錠剤を得た。

【 0 0 7 2 】

実施例 2

PVS 5 0 0 g とケイ酸カルシウム（「フローライトRE」エーザイ社製） 2 4 0 g を高速攪拌造粒機に仕込み 5 分間混合後、精製水を加え造粒した。その後、吸気温度 8 0 °C の条件で流動層乾燥し、2 0 号金網で整粒した。別に、マンニトール 2 0 0 0 g を高速攪拌造粒機に仕込み精製水を加え造粒した。その後、流動層乾燥し、2 0 号金網で整粒した。

【 0 0 7 3 】

PVS/ケイ酸カルシウム含有顆粒 1 4 8 g、マンニトール顆粒 9 6 0 g、クロスビドン 7 4 g、を混合し打錠用顆粒とした。7 m m ϕ 平型の杵を装着し、さらに脈動波による滑沢剤噴霧装置を装着したロータリー型打錠機を用いて、杵表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムをあらかじめ塗布してから打錠顆粒を圧縮成形した。成形条件は錠剤重量 1 2 0 m g、打錠圧 7 0 0 k g である。

【 0 0 7 4 】

実施例 3

実施例 2 のケイ酸カルシウムの代わりに軽質無水ケイ酸（フロイント産業社製「アドソリダー 1 0 1」）を用いる以外は、実施例 2 と同様にして錠剤を得た。

【 0 0 7 5 】

実施例 4

PVS 2 0 0 g、マンニトール 1 8 9 6 g、ケイ酸カルシウム 9 6 g、クロスビドン 1 4 8 g を高速攪拌造粒機（パウレック社製、VG-25型）に仕込み 5 分間混合後、精製水を加え造粒する。その後、吸気温度 8 0 °C の条件で流動層乾燥を行い、得られた乾燥物を 2 0 号金網で整粒を行った。その整粒物 1 1 7 0 g にアスパルテーム 1 8 g、ステアリン酸マグネシウム 1 2 g、ミント香料 1 g 加え混合し打錠用顆粒とした。7 m m ϕ 平型の杵を装着したロータリー型打錠機（HATA-AP15型、畑鉄工所製）を用いて、錠剤重量 1 2 0 m g、打錠圧 7 0 0 k g の条件で打錠用顆粒を圧縮成形し錠剤を得た。

【 0 0 7 6 】

実施例 5

ケイ酸カルシウム（「フローライトRE」エーザイ社製）500gを高速攪拌造粒機に仕込み、PVS 500gを精製水1000gに溶解した液を加え造粒した。その後、吸気温度80℃の条件で流動層乾燥し、20号金網で整粒した。別に、マンニトール2000gを高速攪拌造粒機に仕込み精製水を加え造粒した。その後、流動層乾燥し、20号金網で整粒した。

【 0 0 7 7 】

PVS／ケイ酸カルシウム含有顆粒200g、マンニトール顆粒908g、クロスビドン74g、アスパルテーム18g、ミント香料1gを混合し打錠用顆粒とした。7mmφ平型の杵を装着し、さらに脈動波による滑沢剤噴霧装置を装着したロータリー型打錠機を用いて、杵表面、臼壁にステアリン酸マグネシウムをあらかじめ塗布してから打錠顆粒を圧縮成形した。成形条件は錠剤重量120mg、打錠圧700kgである。

【 0 0 7 8 】

試験例 1

比較例1および実施例1～5の錠剤の口腔内崩壊時間および硬度を測定した。口腔内崩壊時間は、健康な成人5名につき、1錠を口腔内に含み、唾液のみで錠剤が崩壊するまでの時間を測定し、平均値を算出した。また錠剤硬度は、5錠をとり、1錠毎、錠剤硬度計（富山化学株式会社製 TH-303型）で錠剤硬度を測定し、平均値を算出した。第1表にその結果を示す。

【 0 0 7 9 】

【表1】

第 1 表

	口 腔 内 崩 壊 時 間	錠 剤 硬 度
比 較 例 1	87 秒	33N
実 施 例 1	21 秒	28N
実 施 例 2	10 秒	35N
実 施 例 3	15 秒	32N
実 施 例 4	28 秒	36N
実 施 例 5	14 秒	35N

【0080】

本発明の錠剤は、硬度が20N以上であり、口腔内崩壊時間は30秒以下であった。

【0081】

【発明の効果】

本発明により、口腔内で水なしで速やかに崩壊し、また製造および流通過程や病院および患者が取り扱う過程で型崩れなどの問題を発生しない実用的な錠剤硬度を保有した口腔内速崩壊錠を提供することができる。かかる口腔内速崩壊錠は、老人や小児等の嚥下力が弱い患者でも容易に正確な薬物量を服用することができ、一般患者においても、水の用意ができない外出先などでも水なしで服用できることから、患者全般に対して服薬コンプライアンスが向上できるという利点を有す。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 口腔内で水なしでも速やかに崩壊し、また製造および流通過程や病院および患者が取り扱う過程で型崩れなどの問題を発生しない実用的な錠剤硬度を保有した口腔内速崩壊錠およびその製造方法を提供すること。

【解決手段】 水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤、水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体に、D-マンニトールおよび崩壊剤を添加して圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形することを特徴とする口腔内速崩壊性錠剤の製造方法並びに水溶性薬理活性成分と吸着剤とを造粒して得られる粉粒体、D-マンニトールおよび崩壊剤を含有する圧縮成形材料を調製し、これを圧縮成形して得られる口腔内速崩壊性錠剤。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000001029]

1. 変更年月日	1990年 8月 6日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都千代田区大手町1丁目6番1号
氏 名	協和醗酵工業株式会社